

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE N°

123

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Dr SUTTER Jean-Ulysse-Auguste

Licencié ès Sciences

Né le 12 Juillet 1910, à ANOR (Nord)

Action du Cobalt
sur
l'Organisme des Vertébrés

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

M. ROUX, Éditeur, 2, rue Westermann

1935

Action du Cobalt
sur l'Organisme des Vertébrés

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR LE

Dr SUTTER Jean-Ulysse-Auguste

Licencié ès Sciences

Né le 12 Juillet 1910, à ANOR (Nord)

Action du Cobalt
sur
l'Organisme des Vertébrés

Président : M. LOEPER, *Professeur*

PARIS

M. ROUX, Éditeur, 2, rue Westermann

—
1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERME.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.	LAROCHE Guy..	Pathologie médicale.
BERNARD Et. ...	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY....	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiatrie.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	OBERLING	Anatomie pathologique.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES..	Pathologie chirurgicale.	PIÉDELIEVRE...	Médecine légale.
GAYET	Physiologie.	PORTES	Obstétrique.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
HALPHEN	Pharmacologie.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAZARD	Oto-rhino-laryngologie.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.	VIGNES	Obstétrique.
LABBÉ Henri....	Chimie biologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LEROUX	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOCQUOT	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
HARVIER		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT ..			
SÉZARY			

MM. GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LÉVY-SOCIAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MA MÈRE ET DE MON PÈRE

A MA FIANCÉE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE RABAUD,
Professeur de Biologie Expérimentale à la Sorbonne.

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance pour la bienveillance
avec laquelle il nous a accueilli dans
son laboratoire et nos vifs remercie-
ments pour ses conseils dévoués et
pour le goût des sciences biologiques
qu'il a su nous inspirer.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LÉPER,

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qu'il trouve ici toute notre gratitude
pour le grand honneur qu'il nous a
fait en acceptant de présider cette
thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.-E. WEIL,

Médecin de l'Hôpital Tenon.

*Qu'il trouve ici toute notre reconnaissance
pour les données médicales
que nous avons acquises sous sa
direction et nos remerciements pour
l'aimable accueil qu'il nous a toujours
réservé dans son service.*

INTRODUCTION

C'est FORCHHAMMER ⁽¹⁾ qui, en 1865, a le premier signalé la présence du cobalt chez un être vivant. Après avoir découvert ce métal dans différents échantillons d'eau de mer, il étendit ses recherches à quelques organismes marins dont une algue, *Zostera marina*. Son procédé d'analyse était primitif, aussi les premières données précises sont-elles dues à Gabriel BERTRAND qui, après avoir démontré, avec MOKRAGNATZ ⁽²⁾, la présence constante de ce métal dans les terres arables, étudia, avec MACHEBŒUF, sa répartition dans les tissus végétaux et animaux. Leurs travaux furent confirmés et complétés ensuite par VERNADSKY, MARTINI, MAC HARGUE.

Sans nous attarder, rappelons que le cobalt se trouve, avec le nickel, dans tous les tissus végétaux à des taux variant entre 0,02 et 0,3 milligrammes par kilo de substance sèche.

Sa présence dans les tissus animaux est moins générale qu'on n'a pu le déceler dans certains tissus musculaires striés, ni dans le tissu adipeux. Sa teneur varie ici entre 0 et 2.640 milligrammes par kilogramme de substance sèche.

(1) FORCHHAMMER. — *Philosophical Transactions*, 155-I, pages 203, 263, 1.865.

(2) Pour la partie chimique voir : A. BLANCHETIÈRE. — *Traité de Phys. norm. et path. de Roger-Binet*. T. 1, *Phys. gén.*, page 816, Masson, 1933.

Son importance physiologique a été rapidement démontrée puisque, dès 1926, Gabriel BERTRAND et MACHEBŒUF ⁽¹⁾ montrent qu'il augmente, avec le nickel ou séparément, l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le lapin et le chien.

Gabriel BERTRAND, avec NAKAMURA ⁽²⁾, montre peu après son influence sur le métabolisme général des mammifères. L'adjonction de faibles doses de cobalt au régime de souris mises en état de carence minérale détermine chez ces animaux une survie supérieure à celle obtenue avec tout autre métal. Cette action a été confirmée depuis par de nombreux auteurs.

Le cobalt s'est encore révélé comme ayant un rôle important dans un troisième ordre de phénomène. Se basant sur de vieilles données chimiques, MICHAËLIS ⁽³⁾ a montré dans une série de travaux exécutés avec différents collaborateurs, l'énorme pouvoir d'absorption vis-à-vis de l'oxygène des composés organiques cobaltiques à fonction sulfhydrile, tels que la cystéine, la cystine, les éthers sulfurés et les acides thioglycoliques. Il insiste sur les réactions couplées d'oxydo-réduction que ces complexes déterminent. VÆGTLIN ⁽⁴⁾, au cours de ses études sur le glutathion, a constaté aussi que le cobalt était avec le cuivre le métal qui accélérât le plus l'auto-oxydation de ce composé.

En étudiant les conditions biologiques de la synthèse de l'hémoglobine, les auteurs américains ont montré

(1) G. BERTRAND et MACHEBŒUF. — *G. R.*, t. 182, page 1.504. 1926.

(2) G. BERTRAND et NAKAMURA. — *G. R.*, t. 185, p. 321, 1927.

(3) Voir surtout : L. MICHAËLIS et SCHUBERT. — *J. Am. chem. Soc.*, t. 3, page 4.418, 1930.

(4) VÆGTLIN, JOHNSON, SANFORD, ROSENTHAL. — *Journ. of Biol. Chem.*, octobre 1931.

que le cobalt intervenait dans ce phénomène capital chez les vertébrés. D'après ORTEN, son action sur les noyaux aminés suivrait immédiatement celle du cuivre; il le tient comme nécessaire à la formation du pigment respiratoire. On trouvera plus loin l'exposé détaillé de cette question.

Ces quelques lignes montrent assez l'importance biologique du cobalt. Sa participation aux phénomènes d'oxydo-réduction est particulièrement intéressante, car l'importance de ces phénomènes est grande. Les principales fonctions physiologiques telles que la respiration tissulaire, les actions endocriniennes et la contraction musculaire en ont à la base de leur action.

Avant qu'on étudiât ainsi le rôle purement physiologique du cobalt, on avait depuis longtemps recherché son action à dose plus massive sur l'organisme animal. C.-G. GMELIN (1), dès 1824, signalait son action brutale sur le chien. Depuis lors, de nombreuses recherches se sont accumulées, révélant les intéressantes propriétés pharmacodynamiques de ce métal. Notre travail a surtout consisté à regrouper toutes ces données éparses. Nous avons repris quelques questions, vérifiant les faits signalés ou décrits par les anciens auteurs ou les interprétant à la lumière des connaissances actuelles. Nous avons aussi étendu des notions déjà solidement acquises sur certaines espèces animales à d'autres, d'organisation plus simple ou plus compliquée, faisant ainsi quelques observations comparées. Le cobalt est peu toxique, il s'élimine bien et agit nettement et rapidement. Ses actions devraient, à notre avis, être l'objet d'applications thérapeutiques efficaces. Nous consacrons plus loin un chapitre spécial à ce qui a déjà été accompli dans ce domaine où il reste beaucoup à faire.

TOXICITÉ - FIXATION - ÉLIMINATION

Si les toxicologues ont depuis toujours parlé du cobalt dans leurs traités, ils ne l'ont fait que pour rapporter des intoxications expérimentales intéressant différents animaux. On ne trouve chez aucun d'entre eux de cas relatif à l'homme.

Les auteurs qui ont publié des travaux sur le cobalt ont d'ailleurs tous noté son manque de nocivité; YOSIDA (13) dit même qu'à sa connaissance il n'existe aucun cas d'intoxication professionnelle chez les ouvriers manipulant ce métal. En cherchant bien, nous avons cependant trouvé trois titres de travaux relatant des cas d'intoxication par le cobalt. A notre grand regret, nous n'avons pu consulter ces publications déjà très anciennes et, *in extenso*, introuvables. Les trois observations, celles de BUCHHOLTZ (15), HURD (16) et EVANS (17), concernent des empoisonnements réalisés à l'aide d'une pâte toxique « tue-mouche » composée de différents sels de cobalt.

Les individus se sont intoxiqués soit en manipulant, soit en préparant cette pâte; un cas au moins s'est terminé par la mort, c'est celui de HURD, qui intitule son article : « Un cas d'empoisonnement par le cobalt : mort ». Nous regrettons de ne pas connaître les symptômes qui ont précédé cette terminaison fatale, car ils auraient pu nous éclairer sur le véritable agent de l'intoxication. Peut-on, en effet, affirmer que le cobalt est en cause dans ces empoisonnements ? Il ne le semble pas.

Au moment où les auteurs précités publiaient leurs observations, on pouvait en lire d'autres relatant des cas d'empoisonnement dus à la même substance, mais où l'intoxication était cette fois attribuée à l'arsenic. Cette interprétation est à notre avis également bonne pour les trois cas. En effet le cobalt se rencontre à l'état natif sous forme d'arseniure, la smaltine, ou de sulfo-arseniure, le cobalt gris. Pendant plus d'un siècle, on n'a su obtenir que très difficilement du cobalt libre d'arsenic. Cet élément pouvait se rencontrer dans les sels de cobalt grossièrement préparés à des doses susceptibles de déterminer rapidement des accidents. Nous trouvons trace de cette considération chez quelques auteurs de l'époque héroïque; ainsi SIEGEN (5) a longtemps pensé que l'activité pharmacodynamique des sels de cobalt était due à l'arsenic qu'ils contenaient, ne se rendant à l'évidence qu'après s'être servi de sels rigoureusement purifiés.

De même FÉJER, d'après AZARY (6), décrit en 1870 un malaise particulier aux ouvriers des mines de cobalt qu'il attribue aux impuretés arsenicales du minerai. En sens inverse, certains dentistes anglo-saxons, dont FULLERTON (18), qui employaient l'arseniure de cobalt pour dévitaliser les racines, pensaient que les accidents inhérents à cette méthode étaient dus au cobalt. On sait depuis que seul l'arsenic peut provoquer les névrites, paralysies ou nécroses observées lors de l'emploi de ce composé. Tous ces faits montrent que nous ne pouvons relever contre le cobalt aucun grief pathogène sérieux. La seule maladie professionnelle qu'il détermine est celle qui a été étudiée par HERTUNG et HESSE ⁽¹⁾. L'inhalation prolongée de poussières irritantes de cobalt

(1) D'après A. LUMIÈRE. — *Le Cancer maladie des cicatrices*, page 25. Masson, 1929.

arsenical cause une affection néoplasique du poumon particulière aux mineurs de Schneeberg. Cette affection est plutôt imputable à l'irritation et au traumatisme répétés, car sa longue évolution (au moins vingt ans de séjour dans la mine) écarte l'idée d'une intoxication immédiate.

Rares sont les auteurs qui ont recherché systématiquement les doses mortelles pour les animaux sur lesquels ils travaillaient. Comme, de plus, on ne trouve que peu de concordance entre les chiffres de plusieurs auteurs intéressant la même espèce animale, il nous a semblé superflu de les rapporter ici complètement. Nous nous contentons de donner la statistique de STUART (7) qui permettra d'établir une comparaison suffisante entre la sensibilité de quelques vertébrés. Ces chiffres concernent l'oxyde de cobalt; ils expriment en gramme la quantité de cobalt mortelle pour 1 kilogramme d'animal. Nous y avons ajouté nos résultats obtenus sur les poissons et l'hamster, avec du chlorure cette fois.

Cobaye	0,20	Lapin	0,06	Chien	0,05
Pigeon	0,44	Chat	0,06	Hamster	0,40
Grenouille..	0,56	Rat	0,18	Poissons	0,30

Les divergences qu'on observe dans les résultats des différents chercheurs viennent de ce que la toxicité du cobalt est facteur de trois causes principales :

1° Les chiffres se rapportent à des doses qui ont été mortelles soit en une, soit en plusieurs administrations. Ils ne peuvent évidemment pas concorder car l'organisme s'accoutume : une dose qui serait mortelle si on la donnait d'emblée à l'animal, ne l'est plus si on la fait précéder de doses plus faibles. Nous avons véri-

fié ce fait à maintes reprises sur la souris et sur la grenouille. Nous verrons qu'en plus de l'accoutumance organique, le mode d'élimination du métal peut expliquer ce phénomène.

2° La concentration du sel est très importante, surtout pour les solutions injectables. La toxicité varie avec cette concentration.

Jusqu'à 1/50°, elles semblent directement proportionnelles; mais au delà la toxicité est inversement proportionnelle à la concentration. Yosida, qui a étudié la toxicité du chlorure à deux concentrations différentes, a montré le fait dans ses résultats :

Sol. à 1/100°.	0,4 mgr.	pour 10 gr.	d'animal (grenouille)
— 1/500°.	0,1 mgr.	—	—
— 1/100°.	0,4 mgr.	—	(souris)
— 1/500°.	0,3 mgr.	—	—

Nous verrons à propos du cœur un exemple frappant de la toxicité des doses infinitésimales.

3° Enfin, la toxicité varie avec la forme chimique sous laquelle on administre le métal, comme nous le verrons en étudiant chaque phénomène en particulier. Les différences sont d'ailleurs la plupart du temps assez minimes. En tenant compte des recherches antérieures, nous classons ainsi les différents sels par ordre décroissant de toxicité.

Acétate, chlorure, bromure, sulfate, citrate, citrate double de sodium et de cobalt, salicylate, azotate, cobaltamine et protéinate.

Cette différence de toxicité s'explique dans une certaine mesure par le fait que certains sels s'éliminent plus rapidement que d'autres et sont par conséquent moins nocifs.

Nous n'avons que l'ouvrage de CHITTENDEN et de NORRIS (19) pour nous renseigner sur les organes où se fixe électivement le cobalt. Ils donnent à des lapins du nitrate de cobalt dans des capsules de gélatine en étalant les doses; c'est-à-dire que la dose journalière passe pour chaque animal de 0,30 à 3 gr. en 16 jours, par exemple. Ils sacrifient ensuite l'animal et dosent le cobalt dans chacun de ses organes. Les quantités varient pour chaque expérience, par contre la proportion entre les différents organes est respectée dans chacune d'elle. Voici un résultat caractéristique des auteurs américains. Les quantités sont exprimées en milligrammes par 100 grammes de tissu.

Intestin grêle.....	12,7	Poumons	13,5
Gros intestin	54,2	Muscles des jambes.	0,6
Foie	3,6	Muscles du dos....	1,7
Rein	5,9	Cerveau	13,5
Cœur	0,7	Moelle	18,1

Dans une autre expérience, ils ont montré que la rate était avec le gros intestin le viscère où se fixait presque électivement le cobalt.

MASCHERPA (21) a étudié l'élimination du chlorure de cobalt par les différents émonctoires du cobaye en lui administrant ce sel par la bouche aux doses voisines de celles employées sur le lapin par CHITTENDEN et par NORRIS. A l'aide de réactions chimiques exécutées sur les coupes histologiques des différentes portions de l'intestin, il a pu montrer que l'absorption du produit a lieu au niveau des villosités du grêle, tandis que l'élimination s'exécute au niveau du gros intestin. La quantité de métal absorbée par l'intestin grêle s'élimine aussi par le rein; l'élimination commence à la douzième heure après l'absorption et se poursuit pendant un

temps indéterminé. Au début, elle est massive, puis va ensuite en diminuant et en s'étalant. Il n'existe aucune élimination par voie biliaire. La même année que MASCHERPA, LE GOFF (20) a publié des résultats concordants recueillis cette fois sur le lapin.

Si on administre le produit par voie sous-cutanée, 26 % s'élimine par l'intestin, 50 % par le rein, le reste est retenu plus longtemps dans l'organisme. Par cette voie, il n'existe pas non plus d'élimination biliaire.

Mlle UNTERSTEINER (22) a trouvé sur le cobaye des chiffres semblables pour le chlorure et le protéinate de cobalt. Ce dernier sel commence à s'éliminer beaucoup plus tardivement que le chlorure et sa rétention dans l'organisme est plus longue. Ainsi, par voie intestinale, en 6 heures, 16,31 % du chlorure sont éliminés et seulement 9,71 % du protéinate. Ces quelques données nous semblent démontrer suffisamment la faible toxicité des sels de cobalt.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

L'action du cobalt sur le système nerveux a toujours été mise au premier plan par ceux qui ont recherché l'action de ce métal sur l'organisme animal. Nous décrivons ici les effets espèce par espèce, réservant la discussion du mécanisme de ces phénomènes pour la fin du chapitre. Dans nos expériences, les animaux recevaient en injection, sous le tégument dorsal, des solutions de différents sels de cobalt faites dans l'eau ou dans le sérum physiologique à des taux ne dépassant pas 2 % et à des pH toujours voisins de la neutralité.

On n'avait pas jusqu'ici expérimenté sur les poissons, ils nous ont pourtant aidé à comprendre le mode d'action du métal sur le système nerveux. Quelle que soit l'espèce, on observe toujours les mêmes phénomènes qui se déroulent dans l'ordre suivant. L'animal, remis dans l'eau aussitôt après l'injection, est inquiet; ses mouvements de déglutition sont accélérés. Si on l'excite, il nage rapidement d'une façon désordonnée.

Cet état de chose dure peu de temps, de 10 à 30 secondes, et fait bientôt place à une immobilité totale. L'animal est couché sur le flanc, les mouvements de sa bouche et de ses opercules sont maintenant ralentis et s'effectuent souvent en deux temps. Si on le touche de la main ou si on l'excite par un moyen quelconque, il s'agite mais repose bientôt calmement sur le flanc. On peut le prendre dans la main sans provoquer de réaction de sa part. Cet état dure plus ou moins long-

temps suivant les doses injectées. Si la dose est toxique, l'animal meurt en 10 minutes; si elle est légère, l'animal sort de sa torpeur et reprend son comportement normal en un temps qui varie avec l'espèce intéressée et le sel employé. Ce tableau est semblable à celui qu'on obtient quand on donne un anesthésique, éther ou chloroforme, à l'animal. Le cobalt se comporte comme un véritable anesthésique. Nous donnons ci-dessous quelques indications concernant les doses utilisées sur le vairon, *Phoxinus phoxinus*, Agass; les poissons pèsent en moyenne de 3 à 4 grammes; la dose toxique est, comme nous l'avons vu, de 2 mgr. Avec 1 mgr., l'animal se rétablit en 3 ou 4 heures; avec 0,5 mgr., en 2 heures; avec 0,25 mgr., en 1 heure à peine; au-dessous de 0,1 mgr., l'action est à peine visible. L'acétate et le bromure de cobalt sont surtout actifs, nettement plus que le chlorure et les autres sels. On peut encore observer l'action anesthésique du cobalt, en mettant le vairon dans une solution de bromure à 1 % par exemple, l'animal présente les accidents décrits tout à l'heure, avant de mourir.

Outre le vairon, nos expériences ont porté sur l'épinoche, *Gasterosteus aculeatus*, et sur quelques poissons de mer : la rascasse, *Scorpaena porcus* L.; le labre vert, *Labrus viridus* L.; la petite sole, *Monochirus hispidus*, Rafin; la roussette, *Scyllium canicula*, Cuv.; enfin sur la girelle, *Julis giofredi*, Risso. Les effets observés sur ces animaux sont comparables à ceux du vairon. Seule la roussette s'est montrée réfractaire, ne s'immobilisant qu'aux doses toxiques.

Chez la grenouille, les toxicologues ont noté un état de stupeur provoqué par l'administration des sels de cobalt. Ils ne donnent aucun autre détail sur ce sujet. Aussi est-ce à STUART (7) et YOSIDA que l'on doit les observations les plus complètes. STUART emploie l'oxyde

de cobalt en solution basique. Il l'injecte dans le sac lymphatique dorsal à doses qu'il précise mal. Aussitôt après l'injection l'animal reste tranquille et a les yeux fermés. Si on l'excite, il réagit, mais au bout d'une vingtaine de minutes il ne répond plus aux mêmes excitations. Il apparaît alors des trémulations dans les muscles de l'abdomen et des membres. Le tableau est alors comparable à celui qu'on observe dans les empoisonnements à la picrotoxine. Ensuite surviennent des crises d'empro et d'opisthotonos comme on en observe avec la strychnine. Au moment où l'animal entre en crise il pousse un cri caractéristique. Après chaque crise, l'animal reste inerte et a une parésie des moteurs volontaires; cependant si on donne un choc violent, par exemple, sur la table où repose l'animal, on provoque une recrudescence des mouvements spontanés. YOSIDA emploie le citrate double de cobalt et de sodium ou le chlorure à des doses variant de 1 à 5 milligrammes. Il divise l'action de ces sels en trois phases principales. Dans la première, l'animal est somnolent, il a ses paupières à demi fermées, sa sensibilité est émoussée, la respiration nettement diminuée. L'auteur pense qu'il s'agit là d'une action bulbaire. Il insiste sur des signes oculaires dont nous reparlerons plus loin. Cette phase s'installe de 4 à 10 minutes après l'injection et dure de 15 à 30 minutes. Il appelle la deuxième phase, phase d'excitation. Sa durée est très courte avec les faibles doses, plus longue avec les doses minimales. On y observe des trémulations fibrillaires ou fasciculaires des muscles du thorax, de l'abdomen et des membres. Il ne retrouve pas les crises épileptiformes décrites par STUART ou du moins il insiste sur la difficulté qu'on éprouve à les obtenir. L'excitabilité est exacerbée à ce stade et la sensibilité entretenue. Dans une troisième phase, qu'on ne voit apparaître

qu'avec les fortes doses, une parésie succède à l'activité musculaire et fait bientôt place elle-même à une paralysie complète. Nous passons sous silence d'autres observations anciennes, car celles de ces deux auteurs englobent complètement tous les phénomènes décelables. Nous avons nous-même observé sur la grenouille les différents stades de l'action décrits par YOSIDA. La somnolence et l'émoussement de la sensibilité de la grenouille s'installent en une dizaine de minutes quelles que soient les doses employées. A ce moment, la grenouille est encore excitable et on peut la faire sauter en lui pinçant une patte violemment. Si on met une de ses pattes postérieures en extension, elle la ramène doucement en flexion; elle se retourne sur le ventre si on la met en position dorsale. Au bout d'une vingtaine de minutes, on ne peut plus provoquer ces phénomènes : l'animal est complètement paralysé. Nous observions ces phénomènes sur des animaux qui avaient reçu de 1 à 6 milligrammes de sel de cobalt dans le sac lymphatique dorsal, et dans ces conditions nous n'avons jamais observé les crises nerveuses dont parle STUART. Nous n'avons pu les obtenir que dans des conditions particulières. On injecte journellement par exemple à 6 grenouilles 1 milligramme de CoCl_2 ; au bout de 2 à 5 jours, quelques-unes d'entre elles, rarement plus d'un tiers, présentent des crises épileptiformes. Quand on les prend en main ou quand on ouvre l'aquarium où elles vivent, elles poussent un cri bref et sonore et entrent en crise. Elles présentent des phases toniques et cloniques successives ou demeurent quelques minutes soit en opis ou en emprostotonos. Il semble donc que les petites doses répétées des sels de cobalt soient seules capables de provoquer cette série de phénomènes. Sur le triton alpestre, nous avons retrouvé le tableau de somnolence, d'insensibilité et de paralysie sans jamais

observer de crises nerveuses; les doses nécessaires pour atteindre l'animal sont plus élevées que chez la grenouille.

YOSIDA a montré que chez la souris les sels de cobalt déterminaient des phénomènes nerveux comparables à ceux qu'on observe sur la grenouille. Les phases que nous avons distinguées chez les batraciens se retrouvent ici intégralement. Au début, inquiétude avec trémulations des muscles dorsaux et thoracolumbaires, puis excitation avec crises toniques et cloniques, enfin stupeur, épuisement et parésie. STUART avait noté la plupart de ces phénomènes sur le cobaye, le lapin, le chat et le chien qui recevaient de l'oxyde de cobalt en injections sous-cutanées ou intra-veineuses. Avec le nitrate de cobalt administré par voie sous-cutanée, MEURICE (49) a décrit les mêmes phénomènes chez le pigeon. Le cobalt provoque donc les mêmes effets sur cette série de vertébrés étudiés. Outre l'action purement nerveuse, celle qui frappe le mécanisme respiratoire doit être particulièrement retenue. Elle apparaît en même temps que l'insensibilité et suit son évolution. Chez la grenouille, elle se manifeste par des mouvements d'abord désordonnés du plancher buccal qui font bientôt place à une diminution nette de ces mouvements respiratoires. Chez les mammifères, la respiration est d'abord accélérée, mais elle devient bientôt ralentie et profonde, puis, au stade de la paralysie, ralentie et superficielle. Cette action montre que le cobalt agit sur le bulbe.

Les auteurs précédemment cités se sont contentés d'exposer leurs observations sans présenter de vue d'ensemble sur ces différents phénomènes. Comment peut-on envisager l'action du cobalt sur le système nerveux ? Selon nous, il a en réalité deux actions : une action corticale, dépressive, hypnotique et une action

périphérique bien mise en relief d'ailleurs par quelques auteurs dont nous parlerons plus loin.

1° Le cobalt agit comme un anesthésique ordinaire sur les poissons et ne semble pas avoir sur eux d'autre action. Sur la grenouille, l'action primordiale est hypnotique comme nous l'avons mis en relief dans les expériences suivantes : on met les hémisphères cérébraux d'une grenouille à découvert par arrachement des pariétaux. A l'aide d'une pipette, on laisse tomber sur l'écorce cérébrale, goutte à goutte, une solution de bromure à 1 %. En quelques minutes l'animal repose. Il n'y a eu ici qu'une action locale du métal et nous retrouvons le tableau qu'on observe au début des effets sur le système nerveux.

De même si on renouvelle les expériences décrites plus haut sur des animaux décérébrés, on n'observe pas les premières phases de somnolence et d'insensibilité habituelles dans les minutes qui suivent l'injection; on voit cependant apparaître au bout de 20 à 30 minutes les phénomènes parésiques et paralytiques terminaux.

On obtient les mêmes résultats si on sépare au bistouri les hémisphères du cerveau moyen et postérieur par une section rétro-hémisphérique. Sur les mammifères, l'effet anesthésique est évident et masque l'apparition des phénomènes paralytiques. L'action primordiale du cobalt semble donc bien être une action anesthésique.

2° De quel ordre est maintenant la seconde action qu'il exerce sur le système nerveux ? STUART pensait que le cobalt agissait en paralysant les muscles qui devenaient inexcitables, mais il a vu qu'ils conservaient intacte leur physiologie et qu'au contraire le rendement du travail était meilleur avec les muscles traités.

STUART pense alors à une action sur le système nerveux, car s'il coupe une sciatique, par exemple, il n'y a pas de mouvements spontanés dans les muscles correspondants. Il conclut pour finir que le cobalt provoque simplement une excitation du système nerveux. Cette assertion est gratuite et c'est COPPOLA (9) qui a fait les expériences décisives. Il recherche l'action sur les muscles striés et sur les terminaisons nerveuses périphériques en étudiant un muscle gastrocnémien avec son nerf isolé. D'un côté, c'est le nerf, de l'autre le muscle qui baignent dans une solution de CoCl_2 à 2,5 %. Au bout d'un quart d'heure, le nerf transmet encore son excitation au muscle qui répond. En trois quarts d'heure, le nerf ne peut plus exciter le muscle, quoique ce dernier soit encore directement excitable avec un fort courant électrique. Le nerf transmet encore lui-même son excitation; le pont est donc coupé entre le muscle et son nerf.

COPPOLA conclut en disant que le cobalt agit sur la plaque de Rouget et rend intransmissible l'excitation nerveuse au muscle. C'est la chronaxie expliquée avant la lettre. Nous nous réservons de publier prochainement une note sur les modifications chronaxiques déclenchées par le cobalt, mais l'auteur italien a droit à notre admiration pour avoir si bien démontré l'action curarisante du métal. Bock (11) a aussi parlé des effets curarisants du cobalt administré sous forme d'un composé aminé-chloré.

Les actions du cobalt sur le système nerveux semblent donc bien pouvoir se résumer en ceci : action hypnotique primordiale qui masque l'apparition plus tardive des phénomènes de curarisation.

ACTION SUR LE CŒUR

Tous les auteurs qui ont étudié l'action du cobalt sur l'organisme animal ont été frappé de son action sur le cœur. Les toxicologues, depuis GMELIN, le considéraient comme un poison du cœur sans donner plus de détails sur le mécanisme de cet empoisonnement. Il faut arriver aux observations de STUART pour avoir quelques données précises sur le phénomène. Dans cette étude, il y a deux cas à considérer : l'action sur le cœur *in situ*, puis sur le cœur isolé.

Chez la grenouille, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'à l'autopsie, l'oreillette est large, volumineuse, dilatée, pleine de sang noirâtre. Pour le ventricule, les avis sont partagés; alors que la plupart soutiennent que l'arrêt a lieu en diastole, STUART dit que le ventricule est au contraire toujours légèrement contracté. Chez la grenouille traitée à qui on vient d'ouvrir le thorax, on trouve habituellement le cœur arrêté en diastole. Si on l'excite mécaniquement, on n'a plus à ce moment de réponse du côté de l'oreillette, mais on voit le ventricule se contracter faiblement et rester ainsi longtemps en systole. Le ventricule semble donc seul excitable. On verra plus loin que l'étude du cœur isolé a éclairé suffisamment le mécanisme d'empoisonnement par le cobalt, pour qu'on puisse considérer la discussion superflue. Cet arrêt du cœur est précédé de troubles de la pulsation. Pour AZARY, il y a d'abord accélération du pouls avec élévation de la tension artérielle puis ralentissement avec chute de la

pression qui ne vont qu'en s'accroissant pour aboutir à l'arrêt complet en diastole.

SIEGEN, COPPOLA indiquent la même marche pour le phénomène. Pour ce dernier, il y a d'abord un renforcement systolique suivi d'un ralentissement de la fréquence du pouls qui conduit à l'arrêt en diastole.

Quelques auteurs se sont attachés à élucider le mécanisme de cette action sur le cœur de grenouille *in situ*. AZARY y voit une action purement locale du cobalt qui n'interviendrait ni par le sympathique ni par le pneumogastrique. COPPOLA montre que le cobalt n'est en aucune manière antagoniste de l'atropine; il en conclut que n'agissant pas sur le pneumogastrique, il paralyse simplement les ganglions ou les fibres excito-moteurs. STUART coupe le pneumogastrique et atropinise la grenouille sans rien changer au phénomène. Il attribue cet arrêt du cœur à la baisse de la tension artérielle. Le muscle cardiaque anémié par cette tension trop basse ne peut battre normalement et s'arrête; pour étayer sa thèse, il montre que l'injection de sang de grenouille normale dans ce cœur restaure complètement son activité. Nous verrons que les expériences de YOSIDA permettent d'expliquer totalement l'action du cobalt sur le cœur.

Toutes les expériences précédentes ont été exécutées avec des doses voisines de la toxicité; à dose plus faible chez la grenouille, l'effet est comparable à ce que nous venons de décrire, mais il est moins prononcé. On observe un ralentissement sensible des mouvements du cœur qui recouvre en une dizaine de minutes son activité normale. STUART a décrit chez les mammifères des intoxications cardiaques analogues. Chez le lapin, les accidents sont particulièrement nets après une injection intra-veineuse.

Il a observé par cette voie la baisse de la tension

artérielle qui amène, dit-il, suivant la loi de MAREY, une accélération compensatrice du cœur. Cette accélération n'est que passagère et l'arrêt en diastole survient bientôt. AZARY, SIEGEN ont publié des observations analogues sur le même animal. AZARY a, de plus, fait quelques expériences sur le chien chez qui il décrit d'abord l'augmentation du pouls et de la tension artérielle, puis la chute parallèle de chacun d'eux. Nous avons fait sur l'hamster des constatations analogues en ce qui concerne le pouls.

L'étude de l'action du cobalt sur le cœur isolé de grenouille a permis d'élucider le mode d'action de ce métal. Charles RICHET recherchait sur le cœur de grenouille isolé la toxicité des différents métaux. A l'aide d'une mesure arbitrairement établie au préalable, il montre que le cobalt est plus toxique pour cet organe que la plupart des autres métaux dont Fe, Ba, Cu, Li, K, Pa, etc. BLAKE, qui donne peu après un tableau des actions des métaux suivant leur poids atomique, signale aussi le cobalt comme agissant sur le muscle cardiaque.

Après lui, COPPOLA montre que le cœur isolé de grenouille imbibé d'une solution de CoCl_2 accélère d'abord ses pulsations puis les diminue pour, finalement, s'arrêter en diastole. Suivant ses graphiques, les pulsations doublent d'abord presque leur nombre. Il recherche si cette accélération est due à l'excitation des ganglions excito-moteurs ou à la paralysie des inhibiteurs et penche finalement pour la première hypothèse.

PUGLIESE (26), WOHLWILL (12) et LUSSANA (27) reprennent ensuite la question et n'ajoutent que peu de choses au travail de COPPOLA. Le CoCl_2 à la dose de 0,10 gr. 0/00 mis en solution dans le liquide de Ringer est nuisible à la force de la contraction. LUSSANA dit que l'irritabilité initiale n'est pas constante; quand elle apparaît elle disparaît vite et si l'action se prolonge

on assiste à la diminution de la force musculaire. SALANT et CONNET (28) perfusent le cœur avec du CoCl_2 également mis en solution dans le Ringer et leurs observations ayant été reprises en détail par YOSIDA, nous nous contenterons d'exposer ici brièvement ces dernières. Le Japonais utilise pour ses expériences le CoCl_2 mis en solution dans du liquide de Ringer dépourvu de son bicarbonate de sodium. Le taux de ses solutions oscille entre 1/1.000^e et 200/1.000^e. Les recherches ont été effectuées par différentes méthodes exposées dans son mémoire. Il distingue deux phases à l'action du métal sur le cœur isolé : une phase d'excitation et une phase de parésie-paralysie. La première dure peu et fait place presque immédiatement à la seconde. On observe dans celle-ci la diminution des battements et de la force du cœur. Les pulsations tombent par exemple de 40 à 9 en 3 secondes avec la solution au 1/1.000^e, l'amplitude des pulsations réduisant en même temps de 40 % leur valeur initiale. Le cœur se ralentit et à un certain moment de ce ralentissement, on observe une allorhythmie toxique caractérisée par un pouls dicrotique et du bi ou du trigémisme qui précèdent immédiatement l'arrêt du cœur en diastole. Le rythme reste en général régulier avant que n'apparaisse cette allorhythmie. L'auteur insiste sur la paralysie de l'oreillette qui précède celle du ventricule. Celle-ci est encore excitable alors que l'oreillette est déjà arrêtée surtout aux doses de 1/5.000^e et 1/10.000^e mais finalement il s'arrête toujours en diastole. Le cobalt serait donc un poison homotrope-parésique et hétérotrape-excitatif à ces concentrations. YOSIDA explique la dilatation de l'oreillette comme faisant suite à une dépression de la fonction sinusale par modification de l'intensité homotropique périodique.

Le cœur paralysé par le cobalt retrouve son activité

si on le perfuse avec du liquide de Ringer pur. Cette restauration étant obtenue, si on le traite de nouveau au cobalt, on peut encore lui rendre son intégrité par le Ringer. On ne peut plus le rappeler à la vie au bout de 4 à 5 opérations semblables. La restauration est donc limitée. Si on prend un cœur excité par le cobalt avec une solution à 1/20.000^e et qu'on l'irrigue au Ringer, l'excitation est entretenue pendant longtemps, 10 minutes par exemple, et ne disparaît que progressivement. Yosida voit dans ce fait un affaiblissement du système automatique dominateur qui a son siège dans le sinus veineux.

Si l'on irrigue un cœur traité par le cobalt avec une solution diluée de muscarine, on obtient à chaque fois une inhibition cardiaque, quel que soit le stade d'action où soit le cœur à ce moment.

La digitale dans les mêmes conditions relève l'activité cardiaque, mais son action est passagère.

Au stade d'excitation, l'atropine réaccélère légèrement le cœur; au moment où la paralysie apparaît, elle le ralentit davantage.

Le chlorure de baryum accélère l'action paralysante du cobalt de même que le salicylate d'ésérine.

Ce dernier fait avait été signalé par COPPOLA. L'adrénaline restaure complètement le cœur empoisonné par le cobalt. Au stade paralytique, elle régularise l'allo-rythmie, restaure le travail, la fréquence et l'amplitude presque complètement. Antagoniste dans le stade paralytique elle est agoniste dans le stade excitatif, puisque sous son influence le cœur accéléré par le cobalt l'est encore davantage. Ceci renforcerait la théorie de Yosida suivant laquelle le cobalt agit d'abord sur les terminaisons cardiaques du sympathique et ensuite directement sur la fibre musculaire.

Cet antagonisme du cobalt et de l'adrénaline, signalé

pour la première fois à cette occasion, n'est nullement dénué d'intérêt, comme on le verra à la fin de cet ouvrage.

Voici les temps nécessaires pour arrêter le cœur avec les concentrations qui ont permis de les obtenir. Arrêt en diastole.

40 secondes à 1 minute 30.....	1/1.000 ^e
15 à 23 minutes.....	1/10.000 ^e
20 à 40 minutes.....	1/20.000 ^e
30 à 32 minutes.....	1/100.000 ^e
25 minutes	1/200.000 ^e

YOSIDA insiste sur l'activité des faibles doses qu'il appelle oligo-dynamiques; comme on peut le voir ici, elles sont plus actives que les doses moyennes. On trouve encore ici un exemple typique de la grande activité physiologique dont sont douées les solutions infinitésimales de métaux et qui confirme expérimentalement leur activité physiologique.

Il n'existe aucune expérience de perfusion exécutée sur le cœur des mammifères.

ACTION SUR LES VAISSEAUX ET LA TENSION ARTÉRIELLE

STUART (7), comme nous le verrons tout à l'heure, attribuait la chute de la pression artérielle du lapin à l'action vaso-dilatatrice des sels de cobalt. Il décrit incidemment la teinte rouge que prennent les oreilles et les pieds du cobaye à qui on a injecté une solution de sel de cobalt. La question de la vaso-dilatation est restée ainsi à l'ébauche jusqu'au jour où LE GOFF (29 à 33) découvrit le même effet et publia une série de notes le concernant. Quand on injecte par voie sous-cutanée de 3 à 5 centigrammes de CoCl_2 à un lapin, on voit apparaître aussitôt une rubescence des oreilles qui deviennent chaudes, les pieds des animaux deviennent, eux aussi, rouges, traduisant une dilatation importante des vaisseaux tégumentaires. Sur l'homme, il a obtenu des résultats analogues en injectant le même sel par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Les expériences ont porté sur 71 individus. A la dose de 2,5 cgr., tous ont présenté les phénomènes suivants : rougeur de la face et des oreilles apparaissant très rapidement et se maintenant pendant 10 minutes; une sensation de chaleur à la face, aux oreilles et à la nuque est ressentie en même temps par le sujet. Avec 4 ou 5 centigrammes, les oreilles, la face et le cou deviennent très rouges et chauds pendant un quart d'heure.

Nous avons vérifié cette vaso-dilatation à de nombreuses reprises sur la grenouille: A partir de 3 milli-

grammes jusqu'aux doses toxiques et avec le chlorure, le sulfate, le bromure, l'acétate ou le nitrate injectés dans le sac lymphatique dorsal, on voit apparaître chez cet animal une coloration rose vif des téguments, visible surtout à la face interne des cuisses et des bras, à la région péri-anale, à l'extrémité des cartilages des doigts, enfin à la langue. Cette vaso-dilatation s'installe en quelques secondes et persiste de 20 à 40 minutes pour les doses moyennes.

Chez le poisson, aux doses moyennes, cette vaso-dilatation se révèle surtout au niveau des branchies qui deviennent d'un rouge vif et aux endroits du corps de l'animal où le tégument blanchâtre permet par transparence d'apercevoir la teinte rose caractéristique de la dilatation vasculaire. Chez le vairon et l'épinoche, les zones voisines des nageoires ventrales sont particulièrement propices à cette observation. Chez la souris blanche, le cobaye, l'hamster, nous avons observé des faits analogues à ceux décrits par LE GOFF : rougeur des oreilles et des pieds qui deviennent chauds à la palpation.

Cette vaso-dilatation, qui s'extériorise sous ces différents aspects, saute davantage aux yeux à l'autopsie des animaux qui ont reçu une dose de sels de cobalt légèrement toxique. Les muqueuses sont rose vif surtout celles du tube digestif depuis l'estomac jusqu'à l'anus. Les viscères, reins, foie, rate, poumons, sont congestionnés; à la coupe, on voit que la lumière de leurs vaisseaux est nettement élargie. Ces faits ont été depuis ORFILA noté par tous les chercheurs sans qu'aucun d'eux ait pensé à une dilatation possible des capillaires.

Si on examine au microscope la membrane inter-digitale des pattes postérieures de la grenouille, on observe peu après l'injection un net élargissement de

ses capillaires principaux; les capillaires d'importance secondaire ou ceux dont on aperçoit peu nettement les parois deviennent à l'examen beaucoup plus nets. La vaso-dilatation est surtout sensible sur les capillaires moyens; elle est moins considérable sur les troncs importants. Elle détermine un ralentissement de la vitesse du sang qui dure quelques minutes et disparaît ensuite. On peut encore l'observer sur le mésentère étalé de la grenouille et sur l'aire vasculaire de l'embryon de poulet. Le plus favorable à cette étude est l'embryon de 3 à 5 jours, âge où l'appareil circulatoire est assez développé pour laisser nettement percevoir le sinus terminal. En laissant tomber une goutte de chlorure ou de sulfate à 1 % sur l'aire vasculaire, on provoque une vaso-dilatation nette qui rend perceptibles les moindres capillaires aboutissant au sinus terminal.

L'action vaso-dilatatrice des sels de cobalt, assez démontrée par tous ces faits, trouve une confirmation nouvelle dans l'étude de la tension artérielle des animaux traités. AZARY et COPPOLA ont pensé qu'il devrait y avoir chute de la tension artérielle après administration des sels de cobalt sans apporter de preuve expérimentale. STUART (8), le premier, a vu une chute nette de cette tension chez le lapin, après une injection intra-veineuse de CoCl_2 . Il mesure les différences de pression à l'aide d'une canule introduite dans la carotide des animaux en expérience. A de faibles doses, la tension baisse et revient rapidement à la normale; aux doses fortes, il y a chute brutale qui se continue jusqu'à l'arrêt du cœur en diastole; il donne une série de chiffres portant sur quelques expériences. LE GOFF (59) a bien étudié chez le lapin la marche complète de cette perturbation provoquée par les sels de cobalt. Un lapin de 3 kilogs reçoit par exemple 5 centigrammes de CoCl_2 dans la veine marginale de

l'oreille. Sa tension au début subit une chute verticale, remonte un peu ensuite pour retomber encore. Une demi-heure après l'injection, elle est encore 1,5 cm., exprimé en mercure, au-dessous de sa valeur initiale. Le même auteur a noté chez l'homme, en même temps que des phénomènes de vaso-dilatation, une chute de la tension artérielle. Elle ne dépasserait pas 2 ou 3 points de la maxima ou de la minima prises à l'appareil de Pachon.

Expliquer cette baisse de la tension artérielle, c'est mettre à jour le mécanisme de la vaso-dilatation. Pour STUART, le cobalt paralyse les centres vaso-constricteurs de la moelle qui intéressent la région abdominale. Il rétablit en effet la tension à son niveau normal, soit en comprimant légèrement la masse abdominale, soit surtout par excitation faradique de la moelle au niveau de la colonne cervicale. Il y a donc pour lui paralysie des centres vaso-constricteurs puis dilatation passive des vaisseaux qui détermine elle-même une chute de la tension. LE GOFF (59) pense aussi que la vaso-dilatation est due à une action paralysante des sels de cobalt sur le sympathique. Le métal agit certes sur l'appareil sympathique, mais son action nerveuse élective est peu probable et cadre d'ailleurs mal avec ce que nous connaissons. Une ou deux gouttes d'une solution de CoCl_2 à 1 ou 2 % déposée sur le mésentère de grenouille ou l'aire vasculaire de l'embryon de poulet détermine une vaso-dilatation immédiate des capillaires de la région. Cette action ne semble pas réalisée par un intermédiaire nerveux. Sans discuter plus avant, notons qu'ici encore le cobalt se montre comme ayant une propriété opposée à celle de l'adrénaline. Nous en reparlerons plus loin en déplorant pour finir de n'avoir pas eu le temps d'étudier sur les vaisseaux l'antagonisme des deux produits.

ACTION SUR LE SANG

PITTINI et MESSINA (34) ont, dès 1899, signalé le pouvoir hématogène du cobalt. Selon eux, il augmenterait le taux de l'hémoglobine sans toucher aux éléments figurés du sang. Trente ans plus tard, WALTNER (35) découvre l'action hyperglobulisante de ce métal. En ajoutant 2 % de cobalt métallique pulvérisé à la ration alimentaire de rats blancs soumis au régime de MAC COLLUM, il obtenait une augmentation constante du nombre des globules rouges de ces animaux. Il relate par ailleurs (36) des résultats semblables, mais moins constants, obtenus à l'aide d'injections sous-cutanées d'azotate ou de chlorure. Les globules passent par exemple de 8 à 10 millions en 5 jours de traitement. L'hémoglobine s'élève dans le même temps de 96 à 118 %.

MASCHERPA (37) publie ensuite une étude concernant l'action du cobalt sur les éléments figurés du sang de chien. Son travail porte sur quatre points principaux. Il montre dans le premier que le cobalt administré par la bouche sous forme de chlorure détermine une hyperglobulie sensible en même temps qu'une élévation du taux de l'hémoglobine (80 à 100 % en moyenne). Il montre ensuite qu'un chien saigné du sixième de son sang total et traité de la même façon, reprend plus rapidement qu'un témoin son nombre normal de globules rouges et son hémoglobine. Il essaie dans un troisième point de remplacer le fer par le cobalt dans la nourriture de jeunes chiens à sevrer à

l'aide d'un régime particulier. Les résultats semblent montrer que le cobalt peut, dans une certaine mesure, remplacer à ce moment de la vie le fer dans l'élaboration de l'hémoglobine. Enfin il fait tomber de 95 à 47 le pourcentage de l'hémoglobine du sang d'un chien de 6 kilos et les globules rouges de 5 à 3 millions, grâce à une diète lactée et à des saignées successives. L'animal traité par le cobalt redevient beaucoup plus rapidement normal que le témoin.

ORTEN (38) et ses collaborateurs ont confirmé sur le rat l'action hématogène du cobalt au cours de recherches très précises sur les éléments nécessaires à la synthèse de l'hémoglobine dans les organismes. Des régimes anémiant lait-fer deviennent hyperglobulinsants si on leur ajoute du chlorure ou du sulfate à la dose de 1 %. MYERS et ses collaborateurs (39) ont poursuivi des recherches analogues avec des résultats identiques.

Nous avons nous-mêmes étendu ces résultats obtenus chez le chien et le rat à d'autres espèces animales comme la grenouille, la souris blanche et le cobaye. Nous ne soumettions ces animaux à aucun régime particulier et le métal leur était administré sous forme de chlorure en injections sous-cutanées. Les solutions dont nous nous servions sont celles qui sont décrites au début de cet ouvrage. Ces expériences nous ont permis de préciser la quantité de CoCl_2 nécessaire pour provoquer l'hyperglobulie, chose que les auteurs précités n'avaient pu faire à cause de l'administration du produit par voie buccale.

C'est la grenouille qui s'est révélée la moins sensible à l'action du métal, car les doses agissantes sont voisines des doses toxiques; 1,5 à 3 milligrammes de CoCl_2 pour 10 grammes d'animal administrés en des temps variant de 2 à 5 jours, déterminent, en une hui-

taine de jours, une augmentation constante du nombre des globules rouges qui double, triple ou même quadruple.

1. 336.000 : 8 j., 396.000; 6 j., 450.000.
2. 500.800 : 8 j., 672.000.
3. 467.200 : 8 j., 616.000; 6 j., 415.000; 8 j., 260.000.
4. 116.000 : 7 j., 294.000; 3 j., 278.000.
5. 116.000 : 13 j., 454.000.
6. 120.000 : 10 j., 410.000.
7. 180.000 : 9 j., 520.000.

La zone d'action du cobalt est très étroite, un léger excès de ces doses fait franchir le seuil toxique et on observe alors non plus une augmentation, mais une diminution du nombre des globules qui se manifeste par une anémie grave avec polychromatophylie, anisocytose et poïkylocytose. AZARY a signalé une anémie semblable, par hémolyse, chez le chien intoxiqué par les sels de cobalt.

Doses supérieures à 3 milligr. pour 10 grammes :

1. 840.000 : 2 j., 424.000.
2. 848.000 : 3 j., 360.000.
3. 768.000 : 1 j., 640.000; 5 j., 256.000.
4. 1.000.000 : 4 j., 900.000.

Les doses inférieures à 1,5 mgr. pour 10 grammes d'animal sont dénuées de toute action.

Dans les cas où l'on observe une hyperglobulie, un examen du sang montre la présence de nombreuses formes jeunes du globule nucléé de la grenouille : l'érythrocyte polychromatophile.

Indiquons en finissant que le sang était pris chez cet animal à la grosse veine commissurale qui fait

saillie sous le tégument péri-buccal. A l'aide d'une pointe de ciseaux, on fait au-dessus d'elle un petit volet qui la découvre en se rabattant à l'extérieur. On la ponctionne à l'aide d'une fine pointe, on aspire le sang avec l'hématimètre. On rabat ensuite le volet tégumentaire qui provoque une coagulation immédiate. Des expériences préliminaires nous ont montré la fidélité de cette méthode indiquée d'ailleurs dans le traité de JOLLY.

Chez la souris, la dose de 1 milligramme pour 10 grammes d'animal injectée en une fois, et qui est toxique pour la plupart des animaux, détermine chez ceux qui y résistent une hyperglobulie importante. Les chiffres sont exprimés en millions.

1. 7,730 : 5 j., 11,132; 15 j., 8,685.
2. 11.920 : 5 j., 12,800.

Elle est maxima le 5^e jour qui suit l'injection, décroît durant les 15 jours suivants et se maintient pendant quelques semaines au-dessus du chiffre initial.

La dose de 0,2 à 0,5 mgr. détermine une hyperglobulie qui dure beaucoup moins que les précédentes.

1. 9,400 : 6 j., 10,548; 5 j., 13, ; 6 j., 10,400.
2. 10,056 : 6 j., 10,771; 5 j., 10,400; 6 j., 9,600.
3. 11,040 : 6 j., 12,400; 5 j., 12,800; 6 j., 11.

Le sang était prélevé à la queue de l'animal.

Chez le cobaye, les doses de 1 à 2 milligrammes par 10 grammes d'animal reçues en une ou plusieurs fois déterminent une hyperglobulie qui est proportionnelle à la quantité totale reçue. Les chiffres sont exprimés en millions.

1. 3,316 : 6 j., 4,458; 7 j., 4,736; 18 j., 7,082; 9 j., 7,432.
2. 7.120 : 5 j., 6,420; 5 j., 7,625; 9 j., 8,148.
3. 6,880 : 5 j., 6,520; 5 j., 8,800; 9 j., 6,660.

Ces chiffres concernent les animaux que nous avons suivis le plus longtemps; on observe le plus souvent au début de l'expérience une légère chute du nombre des globules qui remonte ensuite pour toujours dépasser la normale. Le sang était pris chez cet animal à la veine de l'oreille par ponction.

Cette augmentation des hématies est réelle et n'est pas due à une plus grande hydratation sanguine. Pour le démontrer, ORTEN (41) a mesuré les différents volumes globulaire et plasmatique du sang des animaux rendus hyperglobuliques, avant et après le traitement; le volume du plasma reste invariable cependant que celui des globules rouges passe en moyenne de 4 à 9 pour 100 grammes d'animal. Le cobalt provoque donc une augmentation réelle des éléments rouges.

Quel est maintenant le mécanisme de cette polyglobulie ? MASCHERPA pense qu'il s'agit d'une action directe sur la moelle osseuse. Il a en effet observé au cours des expériences relatées plus haut des tests hématologiques pouvant faire croire à cette action élective. Mais cette opinion est faussée du fait qu'il saignait abondamment ses animaux avant le début de ses expériences. Les auteurs américains ont d'ailleurs critiqué cette opinion, surtout ORTEN (40) qui tient le cobalt comme un des éléments nécessaires à la synthèse de l'hémoglobine dans l'organisme. Selon lui, le cuivre est d'abord nécessaire pour accomplir les premiers stades de cette synthèse; le cobalt interviendrait ensuite pour la compléter.

On n'observe de polyglobulie chez le rat soumis au

régime lait préparé - fer que si les animaux reçoivent du cuivre en même temps que le cobalt. L'hyperglobulie véritable n'a lieu qu'en présence de cuivre. MYERS rétorque qu'il a pourtant obtenu des hyperglobulies avec du lait pur additionné de cobalt; mais ORTEN lui fait remarquer que ce lait contenait assez de cuivre pour favoriser l'action du cobalt. Quoi qu'il en soit, le cobalt augmente, comme tous les auteurs l'ont montré, le pourcentage de l'hémoglobine du sang des animaux traités. Ce fait concordant avec une réelle augmentation des globules rouges, montre assez la grande quantité d'hémoglobine néoformée.

L'étude de l'action du cobalt sur les éléments blancs du sang montre aussi le peu d'action de ce métal sur la moelle osseuse. On ne trouve d'ailleurs dans les recherches antérieures que peu d'indications au sujet des leucocytes. MASCHERPA seul a noté que chez le chien le cobalt agissait électivement sur les lymphocytes, les autres mononucléaires et les formes de passages. Nous avons vérifié ce fait au cours de nos expériences, mais nous allons voir que l'action s'est révélée différente suivant l'espèce animale intéressée. Chez la grenouille, nous avons suivi l'évolution des globules blancs chez plus de 10 animaux en expérience. Les mesures étaient faites sur lames avec du sang pris au moment où la polyglobulie rouge est maxima. Le chiffre des leucocytes a toujours dépassé 40.000, atteignant même une fois 100.000 éléments par millimètre cube. Ces chiffres sont supérieurs à ceux qu'on trouve normalement chez cet animal, qui oscillent entre 15 et 20.000 ⁽¹⁾.

Pour ce qui est de la formule elle-même, on n'ob-

(1) C. KLIENEGER. — *Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere*. Barth. Leipzig, 1927

serve qu'une très légère diminution des lymphocytes compensée par une augmentation des moyens mononucléaires.

Chez la souris, on n'observe aucune augmentation du nombre des globules blancs des animaux rendus hyperglobuliques. Il existe toujours par contre un léger remaniement de la formule, dans le même sens que chez la grenouille.

Les lymphocytes diminuent sensiblement et les moyens mononucléaires augmentent d'autant comme on peut le voir dans les formules ci-dessous qui correspondent aux animaux dont nous avons plus haut donné le nombre de globules.

Moyens mononucléaires :

1 ^{er}	48	5 j., 68	5 j., 56		
2 ^e	48	5 j., 76	5 j., 80	11 j., 76	6 j., 68
3 ^e	40	5 j., 48	5 j., 54	6 j., 40	
4 ^e	48	5 j., 60	5 j., 68	6 j., 76	

Lymphocytes :

1 ^{er}	24	5 j., 8	5 j., 16		
2 ^e	12	5 j., 4	5 j., 4	6 j., 8	
3 ^e	12	5 j., 6	5 j., 4	6 j., 15	
4 ^e	28	5 j., 16	5 j., 8	6 j., 8	

Grand mononucléaire :

1 ^{er}	8	5 j., 12	5 j., 12		
2 ^e	8	5 j., 8	5 j., 4	11 j., 8	6 j., 12
3 ^e	4	5 j., 6	5 j., 2	6 j., 8	
4 ^e	12	5 j., 12	5 j., 12	6 j., 8	

Polynucléaire neutro :

1 ^{er}	16	5 j., 12	5 j., 12		
2 ^e	28	5 j., 8	5 j., 12	11 j., 12	6 j., 12
3 ^e	40	5 j., 34	5 j., 36	6 j., 33	
4 ^e	8	5 j., 8	5 j., 8	6 j., 4	

Polynucléaire éosino :

1 ^{er}	4
-----------------	---

Formes intermédiaires :

1 ^{er}			5 j., 4		
2 ^e	4	5 j., 4	11 j., 4		
3 ^e	4	5 j., 6	5 j., 4	6 j., 4	
4 ^e	4	5 j., 4	5 j., 4	6 j., 4	

Sur le cobaye, on n'a qu'une augmentation insignifiante et inconstante du nombre des globules blancs et les formules restent inchangées sous l'action du cobalt. Il est donc inutile de les rapporter ici. On voit donc que l'action du cobalt varie suivant l'animal observé. Cette action, quand elle existe, est d'ailleurs minime et nous n'y avons insisté que parce que son intérêt dépasse le résultat. Le cobalt agit sur la série lymphatique et nous pouvions au moins souligner ce fait et le faire rentrer dans la série des observations déjà connues à ce sujet; en effet, les métaux n'agissent pas tous dans le même sens sur les globules blancs. Certains agissent électivement sur les mono, d'autres sur les polynucléaires. On connaît même l'action particulière de l'oxyde de Germanium ⁽¹⁾ qui pro-

(1) HAMMETT et NOWREY. — *J. exp. Med.*, t. 35, p. 173, 1922.

voque l'apparition des globules rouges nucléés dans le sang des mammifères. Ces données pourraient peut-être permettre certaines investigations sur la filiation des éléments figurés du sang.

Nous n'avons que peu de données en ce qui concerne l'action du cobalt sur les organes hématopoïétiques des animaux rendus hyperglobuliques. WALTNER (35) signale qu'il a vu chez un rat 80 % de cellules lymphocytaires dans la rate.

MASCHERPA (21) a noté dans la plupart de ses expériences une légère splénomégalie chez le chien. C'est la pulpe blanche qui est particulièrement touchée. Les corpuscules de Malpighi sont hypertrophiés, il n'y a pas d'altération du stroma réticulaire. Le cobalt n'a pas d'action stimulante ou inhibitoire sur l'appareil réticulo-endothélial.

ACTION SUR DIFFÉRENTS APPAREILS

Nous exposons dans ce chapitre des actions du cobalt sur différents organes, actions pour la plupart mal étudiées ou qui, signalées par quelques auteurs, n'ont pas été retrouvées par les autres.

L'action sur le tube digestif est une des plus anciennement connue. GMELIN le premier a observé des vomissements chez un jeune chien qui avait absorbé plus de 1 gramme de CoCl_2 et, à l'autopsie, la présence d'un illéus. Il parle aussi de ténésme et de diarrhée observés au cours d'une autre expérience. Tous les chercheurs ont après lui rapporté des faits identiques; ORFILA (3) considérait le cobalt comme un émétique. HUSEMAN (4), STUART, MEURICE (49), etc., ont observé les mêmes effets sur le lapin, le chat, le rat et le cobaye. Le cobalt a donc une action nette sur le péristaltisme intestinal qu'il augmente. Nous avons nous-même vérifié ce fait sur la grenouille, le triton, la souris, l'hamster et le cobaye. Si on autopsie ces animaux aussitôt après leur mort on observe des mouvements péristaltiques intestinaux plus ou moins violents qui se continuent pendant de longues minutes. Nous verrons plus loin quel peut être le mécanisme intime de cette action. L'action sur la muqueuse digestive a été aussi fréquemment observée et nous l'avons décrite à propos des effets du cobalt sur les vaisseaux.

Le cobalt exerce aussi son action sur l'appareil rénal et la fonction urinaire. AZARY a le premier attiré l'attention sur le fait. L'azotate donné par la bouche ou

en injections sous-cutanées détermine une diurèse double ou triple de la quantité normale. Les urines sont brun foncé, se prennent en gelée au refroidissement. En 40 ou 60 jours, on constate une albuminurie avec cylindres, cellules épithéliales et pas d'hématurie. STUART a vu chez le lapin que l'injection intra-veineuse d'un sel de cobalt détermine une décharge urinaire immédiate. Il a noté chez le chien et le chat la coloration brun foncé des urines. MEURICE (49) a observé chez des lapins qui recevaient du CoCl_2 à forte dose en injection sous-cutanée une diurèse abondante.

Les urines ont ici encore leur couleur brun foncé et contiennent de l'albumine et du sucre qu'il a vérifié être du glucose à l'aide de la liqueur de Fehling et de la fermentation alcoolique. Tout ce tableau urinaire disparaît en 2 à 3 jours. La polyurie qui n'apparaît pas immédiatement persiste pendant 24 heures. MASCHERPA, qui ne fait pas mention des expériences précédentes, dit au contraire d'elles qu'il a observé une diminution du débit urinaire chez les animaux qu'il traitait. Aucun des auteurs n'a recherché la cause de cette coloration particulière des urines. Elle est vraisemblablement en rapport avec un mode d'élimination spécial au métal.

HUSEMAN est le seul auteur qui ait signalé une action du cobalt sur la sécrétion biliaire, il provoque selon lui chez le chien une chasse biliaire considérable. Chez tous les animaux sur lesquels nous avons fait des expériences, grenouille, souris, hamster, que ce soit à des doses toxiques ou non, nous avons observé à l'autopsie une distension très sensible de la vésicule biliaire. L'intestin, dans sa portion initiale, est en même temps plein de bile excrétée. L'action cholagogue semble donc certaine et ne pourrait être mesurée à sa juste valeur que par des expériences particulières.

En même temps que se déroule le tableau des effets

du cobalt sur le système nerveux, des phénomènes complexes se passent du côté des yeux, traduisant une action sur des centres nerveux. AZARY a signalé le premier la dilatation pupillaire qui survient chez la grenouille sous l'action du cobalt. COPPOLA a aussi décrit une action, mais pour lui le myosis subit une dilatation passagère et va en s'accroissant avec l'action générale du métal. Il a recherché la cause du myosis. On ne peut l'obtenir par instillation directe de la solution dans l'œil. L'action paraît donc centrale et comme l'atropine n'empêche pas l'évolution de ce myosis, il lui donne pour origine une action élective sur le sympathique. YOSIDA, de son côté, se contente de dire qu'il y a d'abord myosis et hémophtalmie dans un premier stade, puis mydriase persistante pour finir. On voit que les avis sont partagés sinon contradictoires. Nous avons nous-même observé les yeux des grenouilles au cours de nos expériences et nous n'oserions pas trancher dans un sens plus que dans un autre. La mydriase semble cependant assez constante chez la grenouille. Il est d'ailleurs difficile d'apprécier une variation pupillaire sur un animal aussi petit et cette variation semble elle-même en rapport avec les doses qu'on emploie. STUART dit lui-même n'avoir observé que d'une manière inconstante le myosis chez des lapins auxquels il injectait pourtant de fortes doses de chlorure. Retenons simplement de tout ceci que le cobalt semble agir électivement sur le sympathique.

Citons pour terminer une dernière action du cobalt que seul STUART a notée; sous forme d'oxyde, il déterminerait une sécrétion blanchâtre de la peau des batraciens.

ACTION SUR LES CHROMATOPHORES DES POISSONS ET DES BATRACIENS

Au cours de nos recherches sur l'organisme des poissons soumis à l'action du cobalt, nous avons observé outre les effets décrits plus haut, une action constante sur les mélanophores de ces animaux. Nous avons surtout étudié cette action sur le vairon, *Phoxinus Laevis* Agass; on sait qu'il est le poisson de choix pour ce genre de recherches : la sensibilité réactionnelle de ses cellules pigmentaires, la robe de noce qu'il présente au moment du fraie ont été maintes fois mises à profit par les expérimentateurs.

D'ailleurs les différentes connections nerveuses de ses cellules pigmentaires, bien étudiées par VON FRISCH, nous sont connues et permettent d'expliquer partiellement les phénomènes observés.

Nous nous sommes servis pour nos recherches de solutions semblables à celles utilisées précédemment. Les injections étaient faites sous le tégument dorsal du poisson au niveau de la nageoire médiane. Les animaux en expérience étaient toujours maintenus sur fond blanc. Les temps que nous donnons ci-dessous sont relatifs au chlorure; par rapport à lui, le sulfate, le bromure et le nitrate sont dans l'ordre moins actifs; par contre l'acétate donne des réactions plus violentes.

Nous savons que la dose toxique des différents sels étudiés est pour le vairon voisine de 2 milligrammes; à cette dose l'effet s'observe rapidement : en quelques secondes la dilatation des mélanophores commence;

elle atteint son maximum en 2 ou 3 minutes; à ce moment elle est généralisée, le dos comme les flancs, la partie antérieure de l'animal comme sa partie postérieure sont noirs. La plupart des animaux meurent ensuite à ces doses trop fortes. A la dose de 1 milligramme, la dilatation des mélanophores s'installe moins rapidement, on la voit seulement apparaître au bout de 15 à 20 secondes, son maximum d'intensité survient en 5 ou 6 minutes. Elle est encore généralisée et très intense, le dos et les bandes latérales sont également noirs. Les animaux gardent leur teinte sombre pendant au moins une heure après l'injection, elle disparaît ensuite plus ou moins rapidement suivant les cas; on peut cependant distinguer encore au bout de 24 heures les animaux traités d'avec les témoins. A dose moitié moindre, 0,5 mgr., les phénomènes initiaux se succèdent dans le même espace de temps, mais on a lors des intensités inégales entre les différentes plages du corps de l'animal; les mélanophores dorsaux sont à peine touchés alors que ceux des bandes latérales atteignent une intensité comparable à celle obtenue avec une dose double. L'intensité la plus forte s'observe de 5 à 6 minutes après l'injection; elle commence à diminuer au bout de 15 minutes. L'action est encore visible ici 24 heures après l'expérience.

A 0,25 mgr., on n'a plus d'action sur les mélanophores dorsaux, mais les bandes latérales sont toujours atteintes et les mélanophores du tiers postérieur du corps sont visiblement plus touchés. L'action se manifeste dans cette région d'abord sur les grosses cellules pigmentaires qui sont placées immédiatement au devant de la nageoire caudale. A des doses inférieures au $1/8^e$ de milligramme, l'action est encore nette; au-dessous du $1/10^e$ de milligramme, on a encore de nettes dilatations, mais elles durent quelques heures à peine.

En dehors du vairon, nos expériences ont porté sur l'épinoche, *Gasterosteus aculeatus*, où nous avons observé des phénomènes semblables, la partie de l'animal la plus sensible est ici le tiers antérieur du corps, le pourtour du museau, la partie dorsale de la tête, les bandes latérales de mélanophores qui précèdent la grande nageoire dorsale. L'activité des différents sels de cobalt est comparable à celle observée sur le vairon.

Nous avons encore recherché l'action des sels de cobalt sur les mélanophores de quelques poissons de mer comme la rascasse, *Scorpaena porcus* L., le labre vert, *Labrus viridis* L., la petite sole, *Monochirus hispidus* Rafin, la roussette, *Scyllium canicula* Cuv., et *Scyllium Catulus* Cuv., enfin sur la girelle, *Julis giofredi* Risso. Nous avons observé sur tous des effets comparables aux précédents. Seule la roussette s'est montrée plus réfractaire pour les doses moyennes n'agissant que faiblement aux doses toxiques.

Nous n'avons jusqu'ici parlé que des mélanophores, car c'est surtout sur eux que l'action dilatatrice du cobalt est remarquable. Cependant, chez le vairon, aux fortes doses, la partie ventrale et la partie blanche des flancs libres de mélanophores deviennent bleuâtres sous l'influence du métal. Les xacantophores ne semblent cependant guère touchés. On observe parfois aux doses moyennes une dilatation des érythrophores qui n'est jamais très considérable; nous avons cependant observé quelquefois une dilatation importante de ces cellules pigmentaires donnant à l'animal l'aspect de la robe de noces.

Ceci n'a été observé que sur des individus mâles. Nous n'avons rien vu qui soit digne d'être rapporté sur les chromatophores des autres poissons traités.

L'action des sels de cobalt sur les mélanophores est,

d'une manière précise, difficilement explicable. On sait en effet quels phénomènes complexes président au fonctionnement des cellules pigmentaires. L'action de la lumière sur les yeux, les nerfs crâniens ou rachidiens, les sécrétions endocriniennes, enfin le sympathique, sont autant de facteurs qui régissent leur fonctionnement. Tous n'ont certes pas la même importance physiologique, mais la part de chacun est difficilement isolable de celle qui revient à l'autre dans le fonctionnement. On ne peut rien affirmer sur leur mécanisme intime.

Pour le cobalt, son rôle peut être envisagé sous plusieurs angles. Si l'on considère son action comme corrélative à celle qu'il exerce sur le système nerveux central en tant qu'hypnotique, on peut comparer son action à cette catégorie de corps qui sont connus depuis CARNOT ⁽¹⁾, comme des mélanophoro-dilatateurs.

Il agirait alors comme l'éther ou le chloral; supprimant les fonctions de relations en agissant sur la corticalité, il annihilerait l'inhibition centrale et une dilatation passive des mélanophores s'ensuivrait. Mais nous aurions alors une action sur ces cellules pigmentaires parallèle à celle observée sur le système nerveux; or ce n'est pas ce qui se passe puisqu'à des doses inférieures aux doses hypnotiques, on observe encore une dilatation nette des bandes latérales. On ne peut donc soutenir l'action exclusive sur les centres pour expliquer la genèse de ces dilatations.

Si l'on prend maintenant comme point de repère la sensibilité des différentes plages du corps du vairon, nous voyons que le tiers postérieur de l'animal est le premier impressionné. Or ses mélanophores, si l'on se

(1) CARNOT. — *Thèse de Sciences*. Paris, 1896.

reporte au schéma de VON FRISCH, sont sous la domination à la fois de filets nerveux issus de la moelle dorsale terminale et de filets sympathiques.

Donc ici encore nous rencontrons deux alternatives, nerf rachidien et système sympathique, que nous ne pouvons départager; en effet, si l'action sur la moelle est certaine, celle que le cobalt exerce sur le sympathique est également sûre. Le cobalt agit-il comme une hormone hypophysaire ? Il ne le semble pas, car cette hormone provoque une dilatation complète des mélanophores et de érythrophores réalisant le tableau de la robe de noces. D'ailleurs, STUTINSKY ⁽¹⁾ a montré que l'hypophyse n'est pas spécifique de cette action et qu'un grand nombre d'extraits d'organe et de substances organiques sont doués de cette propriété. Les rares parures de noces que nous avons obtenues sont dues à un autre mécanisme. Elles survenaient chez des animaux manifestement intoxiqués et qui, pendant quelques heures restaient entre la vie et la mort. On peut, selon nous, les comparer aux parures qu'on observe normalement aussitôt avant la mort du vairon qu'on fait mourir à l'air libre par exemple. On sait qu'à ce moment, les érythrophores se dilatent et c'est un phénomène de ce genre que nous avons observé : il ne peut nous servir à expliquer le mécanisme des mélanophoro-dilatations par le cobalt. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que ce métal agit d'une manière antagoniste à celle de l'adrénaline. Deux vairons, maintenus sur fond noir, reçoivent 1/20^e de centimètre cube de la solution de chlorhydrate d'adrénaline, au 1/100^e ils pâlisent rapidement. Au bout de 2 à 3 minutes, on leur injecte 0,5 mgr. de CoCl_2 , on n'obtient plus la dilatation des

(1) STUTINSKY. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 241 et t. 116, p. 284, 1934.

mélanophores, mais l'action de l'adrénaline est écourtée par rapport aux témoins. Si on injecte 0,5 mgr. de CoCl_2 qu'on fait suivre aussitôt de $1/20^{\text{e}}$ de centimètre cube de la solution d'adrénaline, les vairons pâlisent encore mais reprennent leur teinte normale en une demi-heure, plus rapidement que les témoins.

STUART et YOSIDA, sans jamais parler d'action sur les mélanophores, ont noté que sous l'effet du cobalt la peau des grenouilles prenait une teinte cuivrée caractéristique, apparaissant quelques minutes après l'injection.

Nous avons vu sur la grenouille des faits semblables à ceux observés sur le vairon. A partir de 0,5 mgr, on voit apparaître 5 minutes après l'injection une coloration bronzée de la peau qui est due à la dilatation des mélanophores sous-épidermiques de l'animal. Les mélanophores superficiels, disséminés en bouquets sur le tégument dorsal s'étalent et prennent une coloration noire qui persiste plus ou moins longtemps suivant les doses. A dose moyenne, 1 milligramme, elle persiste 24 heures.

Cette opposition entre les actions du cobalt et de l'adrénaline qui se manifeste au niveau des mélanophores apparaît comme, nous l'avons vu tout au long de cet ouvrage. L'adrénaline restaure le cœur intoxiqué par les sels de cobalt, mais elle est aussi capable, comme nous l'avons vu chez le poisson, d'empêcher l'apparition des accidents du système nerveux et du métabolisme général provoqués par le cobalt. L'adrénaline est un vaso-constricteur et un élévateur de la tension artérielle; le cobalt est vaso-dilatateur et diminue même cette pression. Il accélère le péristaltisme intestinal alors que l'adrénaline le ralentit. Enfin le cobalt est hypoglycémiant, alors que l'adrénaline est hyperglycémiante.

Le cobalt apparaît ainsi comme un sympathicolytique évident, mais des expériences complémentaires seraient nécessaires pour le ranger auprès de l'hyohimbine ou des dérivés de l'ergot. On sait quel rôle important jouent les électrolytes dans la composition du milieu intérieur. Les actions du sympathique et du parasympahtique semblent de plus en plus se faire par leur intermédiaire ⁽¹⁾. L'influx nerveux modifierait l'équilibre physico-chimique du milieu en libérant certaines substances qui agiraient ensuite sur la matière vivante elle-même. Le calcium et le potassium sont considérés jusqu'ici comme les métaux agissant exclusivement sur les deux grands appareils de la vie végétative. On peut dire, avant toute expérience plus précise sur ce sujet, que le rôle du cobalt ne doit pas être négligeable et qu'il doit être dès maintenant retenu.

(1) Z.-M. BACQ. — *Rapports de l'Association des physiologistes*. Nancy, pages 1, 66. 1934.

LE COBALT EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET EN THÉRAPEUTIQUE

WALTNER (35), au cours de ses recherches sur les hyperglobulies, a observé chez les rats blancs en expérience des lésions osseuses qu'il qualifie d'ostéoporose et qui rappellent les lésions du rachitisme expérimental. Lui seul a signalé cette atteinte qui semble due aux conditions expérimentales. Il se servait en effet de cobalt métallique pulvérisé adjoint aux rations alimentaires et cette particularité pourrait tout expliquer. Il signalait aussi la stérilité des femelles de rat soumises au même régime: nous n'avons trouvé nulle part ailleurs une telle observation. Seul STUART a rapporté un cas d'avortement survenu chez une lapine à laquelle il avait injecté une solution de CoCl_2 .

Au cours de leurs recherches sur les cirrhoses expérimentales, VILLARET, I. BERTRAND, JUSTIN-BESANÇON et EVEN (53) ont obtenu, à l'aide d'acétate de cobalt des images histologiques de sclérose hépatique chez le lapin et le cobaye. Ce dernier reçoit 5 fois par semaine en injection sous-cutanée 2 centimètres cubes d'une solution à 1/200, le lapin recevant dans le même temps 4 centimètres cubes d'une solution à 1 %. Dans une autre série d'expériences, les animaux recevaient journellement 0,50 gr. d'acétate réduit en poudre. Dans les deux cas, ils obtinrent des lésions hépatiques semblables histologiquement à celles observées dans la sclérose atrophique. Ces expériences montrent, outre ce résultat, le peu de toxicité du cobalt. En effet, les

lésions ne sont apparues qu'au bout d'un laps de temps variant de 4 à 10 mois, ce qui représente pour chaque animal une absorption totale de 40 grammes de sel au moins, quantité considérable. Et comme nous l'avons dit plus haut, l'acétate est plus toxique que les autres sels en solution, sans doute à cause de l'ionisation qui libère les radicaux acétyles. Tels sont les syndrômes expérimentaux que le cobalt peut provoquer à la longue sur les organismes. On avouera qu'ils sont légers en regard de ses propriétés thérapeutiques possibles.

Avant d'en venir à celles-ci, nous dirons quelques mots de la question du cobalt et des cyanures dont on trouvera par ailleurs la bibliographie complète. ANTAL (44) a découvert la propriété antitoxique que possède le cobalt vis-à-vis des cyanures. Au cours de ses nombreuses expériences, il a établi que l'azotate de cobalt, surtout, est doué d'un net pouvoir neutralisant vis-à-vis du cyanure de potassium. Un chien de 5 kg. 300 par exemple, à qui on fait absorber par la bouche 10 centigrammes de KCN dans 20 centimètres cubes d'eau ne ressent aucun trouble s'il reçoit aussitôt par la même voie 400 centimètres cubes d'une solution d'azotate à 1/2 %.

Le témoin non traité meurt en 45 minutes. ANTAL conseillait d'administrer, par la bouche et en injection, à l'homme empoisonné, le plus possible de la solution à 1 %. Le fait a été confirmé par plusieurs auteurs dont MEURICE (49) qui a expérimenté sur plusieurs espèces animales en trouvant sur chacune d'elle des résultats concordants. Il a étendu l'action antidotique du cobalt à d'autres nitriles comme l'acéto-nitrile et les nitriles-alcools, spécifiant que l'action du cobalt était quelquefois passagère. Cette question est par la suite tombée dans l'oubli. Il n'existe aucun

exemple d'intoxication cyanhydrique chez l'homme traitée par cette méthode.

Les applications du cobalt à la thérapeutique sont relativement récentes et les anciennes indications qu'on relève à son sujet ont pour base l'analogie chimique qui le lie au nickel. On se sert de ce dernier métal depuis longtemps puisque dès 1852 SIMPSON (54) l'employait sous forme de sulfate contre les douleurs et contre la chlorose des jeunes filles. PALMER (55) vantait un peu plus tard ce même sel comme étant à la fois bon sédatif et bon hypnotique. Il l'employait avec succès dans les névralgies et dans les cas où l'opium était contre-indiqué, sans jamais observer de troubles digestifs chez les malades traités. BROADBENT (56), toujours par analogie chimique, attribuait des propriétés semblables aux métaux du groupe du fer, le chrome, le manganèse, le nickel et le cobalt. Le cobalt a été seulement plus tard effectivement employé. On en trouve trace de ci de là dans la littérature et les traités de pharmacologie de langue anglaise, sans qu'aucun ouvrage sérieux ne lui soit consacré. Pour tout dire, il a été employé pendant longtemps d'une manière empirique et nous trouvons réunies dans *La Matière Médicale* de BOERICKE (63) toutes les propriétés que l'expérience thérapeutique lui a découvertes. Il le recommande surtout dans les affections spasmodiques, les crampes, les convulsions, les crises épileptiques, la chorée, les spasmes toniques et cloniques. Il rapproche son rôle sédatif de celui du calcium. Comme il arrive souvent, on retrouve dans ces indications la description des accidents qu'il peut lui-même provoquer.

En France, on ne l'a employé qu'après les travaux de G. BERTRAND et MACHEBŒUF; comme nous l'avons dit dans notre introduction, ces auteurs ont montré que le cobalt augmentait, avec le nickel ou séparément

l'action hypoglycémiante de l'insuline. G. BERTRAND, reprenant sa théorie des actions diastasiques et s'efforçant de l'étendre aux hormones, a pensé que ces métaux constituaient la complémentaire active de l'hormone insuline, la complémentaire activante étant constituée par la partie protidique de l'hormone. Cette théorie est pleine d'intérêt et on a eu tort de la négliger scientifiquement, car une étude poussée dans ce sens aurait pu éclairer, sans doute, nos connaissances sur l'étiologie du diabète. Quoi qu'il en soit, on a rapidement songé à appliquer à la thérapeutique ces données de laboratoire. G. BERTRAND et MACHEBŒUF (60) traitèrent quelques diabétiques par cette méthode. Ils injectent journellement sous la peau de leurs malades 5 ou 10 centimètres cubes d'une solution comprenant 0,1 mgr. de CoCl_2 par centimètre cube. Ils eurent des résultats divers sur les 5 cas de diabète consomptif traités, depuis des aggravations, surtout au début du traitement, jusqu'à des améliorations nettes de tous les symptômes. RATHERY et Mlle LEVINA (61) ont soigné de la même manière 11 autres malades sur lesquels ils ont eu 5 résultats indiscutables.

Eux aussi observent au début une exagération passagère des symptômes, qui fait ensuite place à une diminution presque constante de la glycosurie, une diminution moins constante de la glycémie, enfin une augmentation de la tolérance pour les hydrates de carbone qui passe par exemple dans un cas de 40 à 120 grammes.

LABBÉ et ses collaborateurs (62) qui avaient confirmé expérimentalement les expériences de G. BERTRAND et MACHEBŒUF, n'ont par contre trouvé aucun résultat intéressant chez les malades traités. On n'a guère publié depuis sur cette question; le cobalt et le nickel sont cependant signalés dans la plupart des traités du...

diabète sucré comme médicaments mineurs de cette maladie.

Un auteur a en France particulièrement étudié le cobalt, c'est LE GOFF (59-32). Il n'a jusqu'ici fait connaître que des résultats fragmentés de son expérience thérapeutique et se réserve de publier un jour un travail complet sur ce sujet. Il a été un des premiers à l'employer dans le traitement du diabète et à le prôner comme un adjuvant de l'insuline. Mais il a étendu son expérience au delà: surtout aux manifestations diathésiques de l'arthritisme. Il a montré aussi le peu de toxicité du cobalt aux doses moyennes pour l'homme. Un de ses patients reçut 122 injections de 2,5 cgr. de CoCl_2 en deux ans et demi sans présenter le moindre trouble. De nombreux sujets ont reçu 75 centigrammes dans un court laps de temps sans présenter d'intolérance ni d'accident.

Comme la plupart des métaux, le cobalt a été essayé en thérapeutique contre les tumeurs et SZECSI (57) a été un des premiers à signaler son action freinatrice sur l'évolution des tumeurs expérimentales de la souris. On l'a employé contre toutes les formes de cancer de l'homme et il n'est que de se reporter aux traités pour voir qu'il figure en bon rang, avec le cuivre, le sélénium et le plomb, dans la liste des métaux qui retardent l'évolution fatale des néoplasmes.

MASCHERPA (58) a étudié l'action du cobalt sur la tuberculose expérimentale du lapin, ajoutant un nouvel élément à la liste des produits chimiothérapiques qui ont une action sur le bacille de Koch. Ses conclusions sont les suivantes: il emploie un composé cobalto-protéique qui, à 1/10.000^e, tue le bacille *in vitro*, et à dose plus forte diminue l'activité des cultures. Ce composé injecté par voie intra-veineuse se fixe en grande partie dans les poumons avant de s'éliminer. Si les

poumons ont des foyers tuberculeux, le composé se fixe seulement sur les parties saines, mais transforme avantageusement l'évolution des lésions caséeuses. La température diminue.

Voilà rapidement exposées les connaissances thérapeutiques que nous avons sur ce métal. Il est visible qu'on a, jusqu'ici, que peu utilisé les indications recueillies dans l'ordre expérimental. Ainsi l'action sur le système nerveux est susceptible à notre avis d'être appliquée, avec des résultats remarquables, à la thérapeutique. De même l'action vaso-dilatatrice. On a, d'autre part, employé presque exclusivement un composé chimique simple : le chlorure; or, il est à prévoir que des composés organiques, surtout à fonction sulfhydrile, auraient à quantité égale un pouvoir d'action plus durable. Le champ est ouvert aux recherches.

CONCLUSION

Le cobalt est un métal peu toxique pour l'organisme animal. Les rares malaises ou maladies professionnels signalés chez l'homme sont dus à l'arsenic qui constitue une partie importante des minerais cobaltiques.

Le cobalt est doué de propriétés pharmacodynamiques qu'on retrouve avec une égale intensité sur les différents spécimens de vertébrés étudiés. Il possède :

— Une double action sur le système nerveux :

1° Une action hypnotique, centrale, dépressive, qui survient rapidement et qui persiste plus ou moins longtemps suivant les espèces étudiées.

2° Une action curarisante périphérique se manifestant plus tardivement que la précédente.

— Une action, à dose toxique, sur l'appareil neuromusculaire cardiaque.

— Une action vaso-dilatatrice importante, d'origine encore discutable, qui entraîne avec elle une chute de la pression artérielle.

— Une action sur l'hématopoïèse qui se caractérise par une augmentation du nombre des globules rouges et surtout par une élévation du taux de l'hémoglobine.

— Une action dilatatrice sur les mélanophores des poissons et des batraciens.

— Enfin deux actions encore mal élucidées, l'une portant sur la fonction urinaire, l'autre sur la sécrétion biliaire.

Les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques du cobalt sont opposées à peu près complètement

à celles de l'adrénaline. Des recherches plus approfondies permettraient seules de le ranger dans les corps sympathicolytiques.

Le cobalt n'a été jusqu'ici que peu utilisé en thérapeutique; il semble cependant que ses actions bien déterminées devraient être sujettes à des applications efficaces.

*Vu le Président
M. Lœcher*

VU :

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Doyen,
G. ROUSSY.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ACTION SUR L'ORGANISME ANIMAL

1. GMELIN (C.-G.). — Versuche über die Wirkungen des Ba
usw. auf den tierischen Organismus. *Tübingen*, 1824.
2. BUCHNER. — Toxicologie. *Nürnberg*, 1827.
3. ORLIFA. — *Traité de Toxicologie*, *Paris*, Labbé, 2 vol., t. 2,
p. 71, 1852.
4. HUSEMAN. — Toxicologie, p. 939. *Berlin*, 1867.
5. SIEGEN. — *Neues Repert. f. Pharm*, p. 307, 1873.
6. AZARY. — *Orvosi Hetilap*, p. 729-734, 1879.
7. STUART (P.-T.-A.). — *J. of Anat. and Phys.* t. 17, p. 89, 1883.
8. STUART (P.-T.-A.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 18,
p. 151, 1884.
9. COPPOLA. — *Lo Sperimentale*, t. 55, p. 375, 1885.
10. ARMIT. — *Journ. Hyg. of Cambridge*, t. 9, p. 249-251, 1901.
11. BOCK. — *Overs. o. d. k. Danske Vidensk. selsk. Fohr.*
Kjobenh., p. 193-202, 1904.
12. WOHLWILL. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 56, p. 403,
1907.
13. SIGESI YOSIDA. — *Mitt. der Med. Fak. d. Kais. Univ. z.*
Tokio, t. 32, p. 103-195, 1924.
14. HEFFTER, BEHRENS, HEUBNER. — *Handbuch der Exp. Pharm.*,
t. 3, 2^e partie. *Berlin*, Springer, 1934.

TOXICITÉ - FIXATION - ÉLIMINATION

15. BUCHHOLTZ. — *J. d. pract. Arzneyk. u. Wundarzneyk.*
p. 375-380. *Iéna*, 1797-1798.

16. HURD. — *Boston Med. and Surg. Journal*, t. 31, p. 316, 1844-1845.
17. EVANS. — *Nelson's Am. lancet Plattsburg*, t. 7, p. 180. New-York, 1853.
18. FULLERTON. — *British Dent. Journ.*, t. 35, p. 307, 1914.
19. CHITTENDEN et NORRIS. — *Studies f. the Lab. of Phys. Chem. of Yale Univ.*, t. 3, p. 148-157, 1887-1888.
20. LE GOFF. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 96, p. 455, 1927.
21. MASCHERPA. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 124, p. 327-340, 1927.
22. UNTERSTEINER. — *Arch. int. de Pharm. et de Thér.*, t. 41, p. 410-418, 1931.

ACTION SUR LE CŒUR

23. RICHET (Ch.). — *C. R.*, t. 93, p. 649, 1881.
23. RICHET (Ch.). — *C. R.*, t. 94, p. 741, 1882.
25. BLAKE. — *C. R.*, t. 106, p. 1250, 1888.
26. PUGLIESE. — *Boll. per le Sc. Med. Bologne* 1906.
27. LUSSANA. — *Arch. Int. de Phys.* t. 11, p. 1, 1912.
28. SALANT et CONNET. — *J. of Pharm. and Exp. Ther.*, t. 15, p. 217, 1920.

ACTION SUR LES VAISSEAUX ET LA TENSION ARTÉRIELLE

29. LE GOFF. — *C. R.*, t. 186, p. 171, 1928.
30. LE GOFF. — *C. R.*, t. 186, p. 1656, 1928.
31. LE GOFF. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 101, p. 797, 1929.
32. LE GOFF. — *J. of Pharm. and exp. Thér.*, t. 38, p. 1, 1930.
33. LE GOFF. — *Presse Médicale*, p. 231, 1934.

ACTION SUR LE SANG

34. PITTINI et MESSINA. — *Archiv. di Farm. i Therap.* Palerme, t. 7, p. 1-10, 1899.

35. WALTNER. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 141, p. 123, 1929.
36. WALTNER et WALTNER. — *Klin. Wochen.*, t. 8, p. 313, 1929.
37. MASCHERPA. — *Arch. Ital. Biol.*, t. 82, p. 112, 1930.
38. ORTEN, UNDERHILL, MUGRAGE, LEWIS. — *Proc. Soc. f. exp. Biol. a Med.*, t. 29, p. 174, 1931.
39. MYERS, BEARD, BARNES. — *J. Biol. Chem.*, t. 94, p. 117, 1931-1932.
40. ORTEN, UNDERHILL, MUGRAGE, LEWIS. — *J. Biol. Chem.*, t. 96, p. 11, 1932.
41. ORTEN, UNDERHILL, MUGRAGE, LEWIS. — *J. Biol. Chem.*, t. 99, p. 457, 1932-1933.
43. J. SUTTER. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 116, p. 994, 1934.

ANTIDOTE DE L'EMPOISONNEMENT AUX CYANURES

44. ANTAL. — *Ungar. Arch. f. Med.*, t. 3, p. 117, 1894.
45. ANTAL. — *Phys. Studen aus dem Inst. d. Univ. Budapest. Wiesbaden.*, p. 117, 1895.
46. LANG. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 36, p. 75, 1895.
47. SHOÛL. — *Vestnik. Med. Karkow.*, t. 2, p. 50, 1897.
49. MEURICE. — *Arch. int. de Pharm. et de Ther.*, t. 7, p. 11, 1930.
50. HÜBNER. — *Arch. int. de Pharm. et de Ther.*, t. 9, p. 339, 1901.
51. HÜBNER. — *Inaugural dissert. Rostock.*, 1901.
52. MARTIN et O'BRIEN. — *Intercolon. Med. Journ. of Australasia.*, t. 6, p. 245, 1901.

LE COBALT EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET EN THÉRAPEUTIQUE

53. VILLARET, I. BERTRAND, JUSTIN-BESANÇON, EVEN. — *Annales de Méd.*, t. 31, p. 334, 1932.
54. SIMPSON. — *Monthly Journal*, 1852.

55. PALMER. — *Am. Journ. of Pharm.*, t. 40, p. 516, 1868.
 56. BROADBENT. — *Clinical Society's Journ.*, 1869.
 57. SZECSEI. — *Med. Klin.*, t. 8, p. 1162, 1912.
 58. MASCHERPA. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 142, p. 189, 1929.
 59. LE GOFF. — *Gazette des Hôpitaux*, p. 978 et 1646, 1926.
 60. G. BERTRAND et MACHEBŒUF. — *C. R.*, t. 183, p. 183, 1926.
 61. RATHERY et M^{lle} LEVINA. — *C. R.*, t. 183, p. 326, 1926.
 62. LABBE, ROUBEAU, NEPVEUX. — *C. R.*, t. 186, p. 181, 1928.
 63. BÆRICKE. — *Materia Medica*. Bœricke et Rymion, New-York, p. 246, 1927.
-

